

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>C07D 307/62, A61K 31/34</b>		<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/38183</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 3. September 1998 (03.09.98)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP98/01104 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 26. Februar 1998 (26.02.98) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 197 07 694.7      26. Februar 1997 (26.02.97)      DE 08/898,512      22. Juli 1997 (22.07.97)      US <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> SKW TROSTBERG AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Dr.-Albert-Frank-Strasse 32, D-83308 Trostberg (DE). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> PISCHEL, Ivo [DE/DE]; Am Anger 14a, D-833342 Tacherting (DE). WEISS, Stefan [DE/DE]; Sonnenleite 8, D-83308 Trostberg (DE). GLOX-HUBER, Christian [DE/DE]; Josef-Decker-Strasse 10, D-83233 Bernau (DE). MERTSCHENK, Bernd [DE/DE]; Max-Schreiber-Strasse 13a, D-83342 Tacherting (DE). <b>(74) Anwälte:</b> WEICKMANN, H. usw.; Kopernikusstrasse 9, D-81679 München (DE).			<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
<b>(54) Title:</b> CREATINE-ASCORBATES, PRODUCTION PROCESS <b>(54) Bezeichnung:</b> KREATIN-ASCORBATE UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG <b>(57) Abstract</b> <p>Disclosed are creatine-ascorbates of general formula (I), i.e. (creatine)<sub>z</sub>(ascorbate)<sub>y</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>, in which z = 1 to 100, y = 1 to 100 and n = 0 to 20. The creatine-ascorbates, which are prepared by a relatively simple process consisting in making creatine to react with ascorbic acid, can be used to consolidate the muscles of sportsmen and give them more strength, prevent and treat states of oxygen deficiency (ischemia), stimulate the immune system in the field of health, treat various forms of muscular atrophy and as a complementary food additive.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Es werden Kreatin-ascorbate der allgemeinen Formel (I) (Kreatin)<sub>z</sub>(Ascorbate)<sub>y</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub> beschrieben, wobei z = 1 bis 100, y = 1 bis 100 und n = 0 bis 20 bedeuten. Diese Kreatin-ascorbate, die sich durch relativ einfache Umsetzung von Kreatin mit Ascorbinsäure herstellen lassen, können zur Steigerung des Muskelaufbaus und der Kraft im Sportbereich, zur Prophylaxe und Behandlung von Sauerstoffdefizit-Zuständen (Ischämien) und Immunstimulation im Gesundheitsbereich, bei der Behandlung von Muskelatrophien und als Nahrungsmittelergänzungszusatz verwendet werden.</p>			

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshon	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Kreatin-ascorbate und Verfahren zu deren Herstellung

### Beschreibung

5

Die vorliegende Anmeldung betrifft Kreatin-ascorbate und deren Herstellung, wobei es sich um wasserfreie oder wasserhaltige Salze der Ascorbinsäure mit Kreatin und Mischungen dieser Salze mit Kreatin oder Ascorbinsäure handelt.

10

Ascorbinsäure (L-(+)-Ascorbinsäure, Vitamin C, L-3-Keto-threo-2-hexuronsäure- $\gamma$ -lacton, (R)-5-[(S)-1,2-Dihydroxy-ethyl]-3,4-dihydroxy-5H-furan-2-on) ist ein wesentlicher Nahrungsbestandteil zur Erhaltung der menschlichen Gesundheit. Es ist bekannt, daß die Ascorbinsäure oder deren Salze (Ascorbate) wertvolle physiologische, prophylaktische und therapeutische Eigenschaften für die Behandlung von verschiedenen Krankheiten besitzen. Seit der Entdeckung der schwersten Vitamin C-Mangelerkrankung, dem Skorbut und dessen Heilung durch Ascorbinsäure, sind viele interessante Wirkungen dieser Verbindung beschrieben worden.

20

Die wichtigste Eigenschaft der Ascorbinsäure ist die reversible Oxidation zur Dehydro-L-ascorbinsäure, welche entscheidende Bedeutung für die physiologische Wirkung als Antioxidans hat. Zusammen mit anderen Antioxidantien, wie Carotinen, Glutathionen und Vitamin E wirkt Ascorbinsäure als Fänger für freie Radikale und oxidierende Sauerstoffspezies. Des weiteren vermag Ascorbinsäure das Vitamin E zu regenerieren. Die antioxidierende Wirkung von Ascorbinsäure führt zur Aktivierung des Immunsystems und senkt das Krebsrisiko. Ascorbinsäure beeinflusst den Cholesterin-Stoffwechsel in positiver Weise, was zu einer Verminderung von Gefäß- und besonders Herzgefäßerkrankungen führt.

30

Wichtig sind auch die Funktionen der Ascorbinsäure als Enzymstimulans oder Cofaktor von Oxygenasen, welche u.a. die Synthese von Dopamin und Carnitin bewirken. Vitamin C wird außerdem bei der Behandlung von Anämien empfohlen, da es die Eisenresorption aus der Nahrung begünstigt (siehe Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5<sup>th</sup> ed., 1996 Vol. A27, p. 547-559).

Kreatin kommt im Muskel- und Nervengewebe (besonders im ZNS) vor und stellt in Form seines Stoffwechselprodukts, dem Phosphokreatin, eine Energiereserve des Muskels und des Gehirns dar. Im Nerven- und Herzmuskelgewebe scheint Kreatin eine prophylaktische und therapeutische Wirkung bei Ischämien zu besitzen, wie sie z.B. durch Infarktgeschehen oder prae- und perinatale Sauerstoffdefizitzustände auftreten.

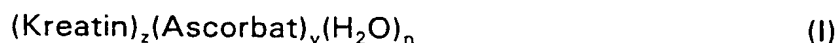
Kreatin ist nicht nur eine körpereigene Substanz und ein wertvolles Nahrungsergänzungsmittel, sondern besitzt auch wertvolle therapeutische Eigenschaften. Kreatin ist seit über hundert Jahren als Muskelsubstanz bekannt, wobei es dem Muskel als Energiequelle dient. In einer Reihe von wissenschaftlichen Arbeiten wurde gezeigt, daß die Einnahme von Kreatin zu einer Steigerung der Muskelmasse und Muskelleistung führen kann.

Es gibt auch wissenschaftliche Erkenntnisse, daß die Bauchspeicheldrüse unter Einfluß von Kreatin vermehrt Insulin freisetzt. Insulin fördert die Aufnahme von Glucose und Aminosäuren in die Muskelzelle und regt die Proteinsynthese an. Insulin vermindert auch die Protein-Abbaurate.

Ein prophylaktischer, therapeutischer oder diätetischer Einsatz von Kreatin in den unterschiedlichsten Applikationsformen (oral, intravenös u.a.) setzt eine hohe Bioverfügbarkeit und damit eine gute Wasserlöslichkeit voraus. Diese ist für Kreatin, das als Aminosäurederivat in Form eines inneren Salzes vorliegt, nicht in ausreichendem Maße gegeben.

Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, Formen von Kreatin zu entwickeln, die physiologisch besonders wertvoll sind und gleichzeitig eine gute Wasserlöslichkeit und ausreichende Lagerstabilität besitzen.

Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß durch die Bereitstellung von Kreatin-ascorbaten der Formel (I)



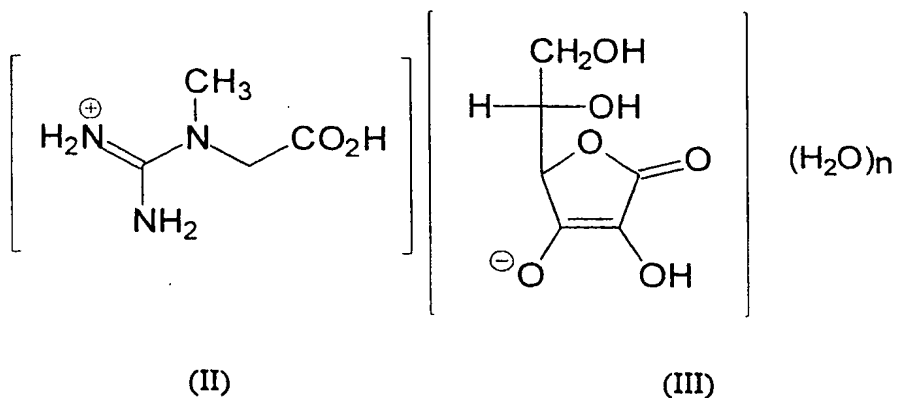
gelöst,

wobei  $z = 1$  bis 100, vorzugsweise 1 bis 5,  
 $y = 1$  bis 100, vorzugsweise 1 bis 5 und  
 $n = 0$  bis 20, vorzugsweise 0 bis 2, bedeuten.

In den Verbindungen der Formel (I) kann - entsprechend den stöchiometrischen Erfordernissen - Kreatin in ungeladener Form oder als Kation und Ascorbat als Ascorbinsäure oder als Anion vorliegen.

Es hat sich nämlich überraschenderweise gezeigt, daß die erfindungsgemäßen Kreatin-ascorbate eine gute Lagerstabilität aufweisen, obwohl sich die bekannten Salze des Kreatins unter Bildung von Kreatinin zersetzen. Da Kreatin als inneres Salz vorliegt und nur eine schwache Base darstellt, konnte nicht damit gerechnet werden, daß man stabile Kreatinsalze mit aciden Enolen herstellen kann. Entsprechend dem Stand der Technik sind nämlich bislang nur Kreatinsalze von starken Di- und Tricarbonsäuren bekannt (vgl. WO 96/04 240), wobei jedoch stark saure Hydrogensalze gebildet werden.

Die erfindungsgemäßen Kreatin-ascorbate der allgemeinen Formel (I) enthalten das physiologisch besonders wertvolle Kreatin-Kation der Formel (II) und das Ascorbat-Anion der Formel (III)



Die erfindungsgemäßen Kreatin-ascorbate umfassen Salze, die das Kreatin-Kation und das Ascorbat-Anion vorzugsweise im Molverhältnis 1 : 1 oder annähernd im Molverhältnis 1 : 1 enthalten. Die erfindungsgemäßen Kreatin-ascorbate können darüber hinaus auch Mischungen dieser Salze mit Kreatin oder Ascorbinsäure darstellen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Kreatin-ascorbate kann durch relativ einfache Umsetzung von Kreatin mit Ascorbinsäure im Temperaturbereich von -10 bis 90 °C, vorzugsweise im Temperaturbereich von 10 bis 30 °C, durchgeführt werden. Hierbei werden Kreatin und Ascorbinsäure im Molverhältnis von 100 : 1 bis 1 : 100 und vorzugsweise 5 : 1 bis 1 : 5 umgesetzt. Kreatin kann hierbei in wasserfreier Form als Monohydrat oder als feuchtes Produkt verwendet werden. Die Ascorbinsäure kann als wasserfreie Säure oder in Form einer wäßrigen Lösung eingesetzt werden.

Die Umsetzung kann in Abwesenheit oder in Gegenwart eines Löse- oder Verdünnungsmittels durchgeführt werden, wobei als Löse- oder Verdünnungsmittel eine breite Palette von organischen Lösemitteln geeignet sind. Bevorzugt werden Alkohole (wie Methanol, Ethanol, Isopropanol,



Cyclohexanol), Ether (wie Diethylether, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Ethylendimethylether), Ketone (wie Aceton, Methylethylketon, Cyclohexanon) oder Ester (wie Essigsäuremethylester, Essigsäureethylester, Ameisensäureethylester) oder aliphatische (Pentan, Hexan, Cyclohexan) sowie aromatische Kohlenwasserstoffe (Toluol) oder Mischungen davon verwendet. Die Umsetzung kann hierbei in den bekannten verfahrenstechnischen Apparaten wie in Mischern, Schaufeltrocknern und Rührbehältern erfolgen.

Die Kristallwasser-haltigen Kreatin-ascorbate sind durch Zusatz von Wasser während oder nach der Umsetzung von Ascorbinsäure mit Kreatin oder/und durch Verwendung von wäßrigem Kreatin oder/und wäßriger Ascorbinsäure erhältlich. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist es auch möglich, bei oder nach der Herstellung noch andere Stoffe wie pharmazeutische Formulierungshilfsmittel, Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente, Kohlenhydrate wie Glucose, Dextrose, Maltose oder Aminosäuren wie L-Carnitin oder andere Nahrungsergänzungsmittel zuzusetzen.

Ein Gegenstand der Erfindung sind somit auch physiologisch verträgliche Zusammensetzungen, die Kreatin-ascorbate zusammen mit mindestens einer weiteren physiologisch verträglichen Substanz ausgewählt aus der Gruppe umfassend pharmazeutische Hilfs- oder Trägerstoffe, Vitamine, Mineralstoffe, Kohlenhydrate, Aminosäuren oder andere Nahrungsergänzungsmittel enthalten.

Aufgrund ihrer wertvollen physiologischen Eigenschaften, ihrer hohen Lagerstabilität sowie guten Wasserlöslichkeit und hohen Bioverfügbarkeit eignen sich die erfindungsgemäßen Kreatin-ascorbate hervorragend für therapeutische Anwendungen in der Medizin und als Nahrungsergänzungsmittelzusätze, wobei diese nicht nur die bekannten wertvollen biologischen und medizinischen Eigenschaften von Ascorbaten und von

Kreatin besitzen, sondern darüber hinaus überraschenderweise noch deutliche synergistische Effekte aufweisen.

5 Die erfindungsgemäßen Kreatin-ascorbate eignen sich hierbei in ganz besonderer Weise zur Steigerung des Muskelaufbaus und der Kraft im Sportbereich, zur Prophylaxe und Behandlung von Sauerstoffdefizit-Zuständen (Ischämien) und Immunstimulation im Gesundheitsbereich, bei der Behandlung von Muskelatrophien und als Nahrungsergänzungsmittelzusatz.

10

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung veranschaulichen.

### Beispiele

15 Beispiel 1

17,6 g (0,1 mol) L-Ascorbinsäure und 14,9 g (0,1 mol) Kreatin-Monohydrat werden bei Raumtemperatur in 100 ml Ethylacetat gelöst. Das Gemisch wird 4 Stunden gerührt. Anschließend wird die weiße, feinkristalline Masse  
20 abfiltriert und der Rückstand zweimal mit 25 ml Ethylacetat gewaschen. Das Produkt wird 4 Stunden bei 50 °C im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ (> 99%). Das Kreatin-ascorbat (1:1) schmilzt bei 134 bis 136 °C unter Zersetzung (Kapillare).

25  $C_{10}H_{17}N_3O_8 \times 0,28 H_2O$ , ber.: C 38,47%, H 5,68%, N 13,46%; gef.: C 38,40%, H 5,72%, N 13,49%; IR(KBr) [1/cm]: 703, 756, 821, 870, 983, 1027, 1113, 1306, 1395, 1617, 1694, 2362, 2799, 3074, 3343, 3408, 3525;  $^1H$ -NMR ( $D_2O$ , 300 MHz):  $\delta$  = 2,98 (s, 3H, Me-Kr), 3,69 (s, 2H,  $CH_2$ -AS), 3,92 (s, 2H,  $CH_2$ -Kr), 4,00 (s, 1H,  $CHOH$ -AS); 4,83 (s, 1H, CH-AS).

30

Beispiel 2

8,8 g (0,05 mol) L-Ascorbinsäure und 6,6 g (0,05 mol) Kreatin werden bei Raumtemperatur in 50 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Das Gemisch wird 2 Stunden gerührt, die feinkristalline Masse abfiltriert und der Rückstand zweimal mit 20 ml Tetrahydrofuran gewaschen. Das Produkt wird 4 Stunden bei 50 °C im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Die Ausbeute beträgt 95,4%. Das Kreatin-ascorbat (1:1) schmilzt bei 133 bis 135 °C unter Zersetzung (Kapillare).

Beispiel 3

17,62 g (0,1 mol) L-Ascorbinsäure und 6,56 g (0,05 mol) Kreatin werden bei Raumtemperatur in einem Gemisch aus 75 ml Ethylacetat und 75 ml Ethanol suspendiert. Das Gemisch wird 2 Stunden gerührt. Anschließend wird die weiße Kristallmasse abfiltriert und der Rückstand zweimal mit 20 ml des Lösemittelgemisches gewaschen. Das Produkt wird bei 50°C im Vakuumtrockenschrank bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die Ausbeute beträgt 94,0%. Das Kreatin-ascorbat (1:2) schmilzt bei 128 bis 131 °C unter Zersetzung (Kapillare).

Beispiel 4

8,8 g (0,05 mol) L-Ascorbinsäure und 14,9 g (0,1 mol) Kreatin-Monohydrat werden bei 30°C in 75 ml Isopropanol suspendiert und das Gemisch 2 Stunden gerührt. Anschließend wird die weiße, feinkristalline Masse abfiltriert und der Rückstand zweimal mit 20 ml Isopropanol gewaschen. Das Produkt wird im Vakuumtrockenschrank bei 50°C getrocknet. Die Ausbeute beträgt 86,5%. Das Kreatin-ascorbat (2 : 1) schmilzt bei 129 bis 132°C unter Zersetzung (Kapillare).

### Ansprüche

1. Kreatin-ascorbate der allgemeinen Formel (I)

5



wobei  $z = 1$  bis 100

$y = 1$  bis 100 und

10

$n = 0$  bis 20 bedeuten.

2. Kreatin-ascorbate nach Anspruch 1,

**dadurch gekennzeichnet,**

daß  $z = 1$  bis 5,  $y = 1$  bis 5 und  $n = 0$  bis 2 bedeuten.

15

3. Verfahren zur Herstellung der Kreatin-ascorbate nach einem der Ansprüche 1 und 2,

**dadurch gekennzeichnet,**

daß man Kreatin und Ascorbinsäure im Molverhältnis 100 : 1 bis 1 : 100 bei Temperaturen von -10 bis 90 °C umsetzt.

20

4. Verfahren nach Anspruch 3,

**dadurch gekennzeichnet,**

daß man die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 10 und 30 °C vornimmt.

25

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 und 4,

**dadurch gekennzeichnet,**

daß das Molverhältnis von Kreatin zu Ascorbinsäure 5 : 1 bis 1 : 5 beträgt.

30

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 5,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
daß die Umsetzung in Gegenwart eines Lösemittels durchgeführt  
wird.

5

7. Verfahren nach Anspruch 6,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
daß man ein Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe der Alkohole,  
Ether, Ketone, Ester, aliphatische und aromatische  
Kohlenwasserstoffe oder Gemische davon verwendet.

10

8. Physiologisch verträgliche Zusammensetzungen, die Kreatin-  
ascorbate nach Anspruch 1 oder 2 zusammen mit mindestens einer  
weiteren physiologisch verträglichen Substanz ausgewählt aus der  
Gruppe umfassend pharmazeutische Hilfs- oder Trägerstoffe,  
Vitamine, Mineralstoffe, Kohlenhydrate, Aminosäuren oder andere  
Nahrungsergänzungsmittel enthalten.

15

9. Verwendung von Kreatin-ascorbaten nach einem der Ansprüche 1  
und 2 zur Steigerung der Muskelaufbaus und der Kraft im  
Sportbereich, zur Prophylaxe und Behandlung von Sauerstoffdefizit-  
Zuständen (Ischämien) und Immunstimulation im Gesundheitsbereich,  
bei der Behandlung von Muskelatrophien und als Nahrungsmitteler-  
gänzungszusatz.

20

25

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 98/01104

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D307/62 A61K31/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 04240 A (FLAMMA SPA :NEGRISOLI GIAMPAOLO (IT); DEL CORONA LUCIO (IT)) 15 February 1996 cited in the application see the whole document ---	1-9
P.A	GB 2 313 544 A (HOWARD FOUNDATION) 3 December 1997 see page 3 see page 5, paragraph 2 see claims 8,9 -----	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### Special categories of cited documents

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 June 1998

Date of mailing of the international search report

09/07/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Paisdor, B

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/01104

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9604240 A	15-02-1996	IT 1271687 B CA 2194218 A DE 775108 T EP 0775108 A ES 2107981 T	04-06-1997 15-02-1996 12-03-1998 28-05-1997 16-12-1997
GB 2313544 A	03-12-1997	AU 2970997 A WO 9745026 A	05-01-1998 04-12-1997

# INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Inter nales Aktenzeichen

PCT/EP 98/01104

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 C07D307/62 A61K31/34

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Rechnermierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
IPK 6 C07D A61K

Rechnermierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr
A	WO 96 04240 A (FLAMMA SPA ;NEGRISOLI GIAMPAOLO (IT); DEL CORONA LUCIO (IT)) 15.Februar 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-9
P,A	GB 2 313 544 A (HOWARD FOUNDATION) 3.Dezember 1997 siehe Seite 3 siehe Seite 5, Absatz 2 siehe Ansprüche 8,9 -----	1-9

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30.Juni 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

09/07/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P. B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Paisdor, B



# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/01104

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9604240      A	15-02-1996	IT      1271687 B	04-06-1997
		CA      2194218 A	15-02-1996
		DE      775108 T	12-03-1998
		EP      0775108 A	28-05-1997
		ES      2107981 T	16-12-1997
-----			
GB 2313544      A	03-12-1997	AU      2970997 A	05-01-1998
		WO      9745026 A	04-12-1997
-----			

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**